

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2000-007555

(43)Date of publication of application : 11.01.2000

(51)Int.Cl.

A61K 9/20
A61P 1/14
A61P 3/02
A61K 31/375
A61K 33/06
A61K 35/74

(21)Application number : 11-116341 (71)Applicant : NITTO YAKUHHIN KOGYO KK

(22)Date of filing : 23.04.1999 (72)Inventor : SHIMIZU MAKOTO

(30)Priority

Priority number : 10113935 Priority date : 23.04.1998 Priority country : JP

(54) TABLET AND ITS PRODUCTION

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To produce a tablet capable of being readily administered while dissolving with the upper and lower parts of a tongue, having a moderate hardness and good in feeling on the tongue by tableting a mixture containing a pharmacodynamically active ingredient and an excipient and providing the specific hardness.

SOLUTION: This tablet is produced by tableting a mixture containing (A) a pharmacodynamically effective ingredient and (B) an excipient so as to provide 5-10 kg hardness. For example, ascorbic acid (salt) (e.g. calcium ascorbate), calcium (e.g. precipitated calcium carbonate) and a live bacterium having controlling actions on the intestinal functions (e.g. a lactic acid bacterium) are preferably used as the ingredient A. Saccharides such as white sugar, lactose, glucose, mannitol or a thick malt syrup of reducing maltase, starch, crystalline cellulose, calcium phosphate, etc., are cited as the ingredient B. The content of the ingredient B is preferably about 40-70 wt.% in the tablet. The size of the tablet is preferably 10-25 mm diameter and 6.4-6.6 mm tablet thickness in the case of, e.g. a chewable tablet tableted into a circular form.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision
of rejection]

BEST AVAILABLE COPY

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2000-7555

(P2000-7555A)

(43) 公開日 平成12年1月11日 (2000.1.11)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード (参考)
A 6 1 K 9/20		A 6 1 K 9/20	
A 6 1 P 1/14		31/00	6 0 1 J
3/02			6 0 3 H
A 6 1 K 31/375		31/375	
33/06		33/06	
審査請求 未請求 請求項の数 7 O L (全 10 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号	特願平11-116341	(71) 出願人	392008541 日東薬品工業株式会社 京都府向日市上植野町南開35-3
(22) 出願日	平成11年4月23日 (1999. 4. 23)	(72) 発明者	清水 信 京都府向日市上植野町南開35番地の3 日 東薬品工業株式会社内
(31) 優先権主張番号	特願平10-113935	(74) 代理人	100076406 弁理士 杉本 勝徳 (外1名)
(32) 優先日	平成10年4月23日 (1998. 4. 23)		
(33) 優先権主張国	日本 (J P)		

(54) 【発明の名称】 錠剤およびこの錠剤の製造方法

(57) 【要約】

【課題】 最も薬効成分が働く服用形態である舌下上で溶かしながら服用しやすい、適度な堅さをした舌触りの良いチュアブル錠剤を提供することを目的としている。

【解決手段】 薬効成分、および賦形剤を含有する混合物を打錠することにより得られる錠剤であって、硬度が5 K g以上10 K g以下であることを特徴とする。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 薬効成分、および賦形剤を含有する混合物を打錠することにより得られる錠剤であって、硬度が5Kg以上10Kg以下であることを特徴とする錠剤。

【請求項2】 薬効成分として、アスコルビン酸、アスコルビン酸塩、カルシウム、整腸作用を有する生菌の少なくとも何れか1種を含有している請求項1に記載の錠剤。

【請求項3】 薬効成分、および賦形剤を含有する混合物を、製造された錠剤の硬度が5Kg以上10Kg以下の範囲内となる打錠圧で打錠する工程を包含していることを特徴とする錠剤の製造方法。

【請求項4】 アスコルビン酸、およびアスコルビン酸カルシウムを含む薬効成分と、賦形剤とを含有する混合物を湿潤させて練合、造粒することにより顆粒組成物を作製する工程と、前記顆粒組成物を700Kg/cm²以上1100Kg/cm²以下の打錠圧で打錠する工程とを包含している請求項3に記載の錠剤の製造方法。

【請求項5】 アスコルビン酸、およびアスコルビン酸カルシウムを含む薬効成分と、賦形剤とを含有する混合物を液状有機化合物で湿潤させる請求項4に記載の錠剤の製造方法。

【請求項6】 カルシウムを含む薬効成分と、賦形剤とを含有する混合物に、流動造粒機を用いて結合剤をスプレー塗布して造粒することにより顆粒組成物を作製する工程と、前記顆粒組成物を400Kg/cm²以上800Kg/cm²以下の打錠圧で打錠する工程とを包含している請求項3に記載の錠剤の製造方法。

【請求項7】 整腸作用を有する生菌を含む薬効成分と、賦形剤とを含有する混合物に、矯味剤、滑沢剤、香料を混合させて顆粒組成物を作製する工程と、前記顆粒組成物を1000Kg/cm²以上1500Kg/cm²以下の打錠圧で打錠する工程とを包含している請求項3に記載の錠剤の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、錠剤およびこの錠剤の製造方法に関し、より詳細には、舌触りの良い錠剤および舌触りの良い錠剤の製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】従来より、アスコルビン酸やアスコルビン酸塩を含有するビタミンC補給剤や、炭酸カルシウム等のカルシウムを含有するカルシウム補給剤や、乳酸菌、納豆菌、酪酸菌、ビフィズス菌などの整腸作用を有する生菌を含有する整腸剤などの薬剤が市販されている。市販される薬剤の剤形は、通常、顆粒剤または錠剤であるが、取り扱いの簡便性、コンプライアンスなどの観点から、嚥むかまたは口中で溶かして服用されるチュアブル錠剤が好ましい剤形といえる。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】しかし、上記のような市販のチュアブル錠剤を服用した際には、口腔内で錠剤の堅さが感じられ、舌触りがよくないという欠点があった。そのため、つい錠剤を咀嚼して断片化してしまうので舌下上でざらざら感を感じ、ますます舌触りが悪くなるという欠点があった。また、舌触りがよくないため、舌下上で溶かしながら服用せず、ある程度錠剤を溶かして小さくした場合であってもその後咀嚼してしまい、これによってもますます舌触りが悪くなるという悪循環が生じていた。

【0004】そこで、本発明は、上記問題点を鑑みてなされ、最も薬効成分が働く服用形態である舌下上で溶かしながら服用しやすい、適度な堅さをした舌触りの良いチュアブル錠剤を提供することを目的としている。

【0005】

【課題を解決するための手段】上記課題を解決するために、本発明の請求項1にかかる錠剤は、薬効成分、および賦形剤を含有する混合物を打錠することにより得られる錠剤であって、硬度が5Kg以上10Kg以下であることを特徴とする構成とした。

【0006】上記構成において、薬効成分とは、固体状、粉末状、結晶状、油状、溶液状などどのような形態をしていても良く、特に限定されないが、たとえば、滋養強壮保健薬、解熱鎮痛薬、消炎薬、向精神薬、抗不安薬、抗うつ薬、催眠鎮静薬、鎮痙薬、胃腸薬、制酸剤、鎮咳去痰剤、歯科口腔用薬、抗ヒスタミン剤、強心剤、不整脈用剤、利尿剤、血圧降下剤、血管収縮剤、冠血管拡張剤、末梢血管拡張剤、利胆剤、抗生物質、化学療養剤、糖尿病用剤、骨粗しょう症用剤、骨格筋弛緩薬などから選ばれた1種または2種以上の成分が用いられる。

【0007】滋養強壮保健薬としては、たとえば、ビタミンA、ビタミンD、ビタミンE（酢酸d-α-トコフェロールなど）、ビタミンB₁、ビタミンB₂、ビタミンB₆、ビタミンB₁₂、ビタミンCなどのビタミン類、カルシウム、マグネシウム、鉄などのミネラル、アミノ酸、オリゴ糖などの機能性多糖類、生薬などが挙げられる。

【0008】解熱鎮痛薬としては、たとえば、アスピリン、アセトアミノフェン、エテンザミド、イブプロフェンなどが挙げられる。消炎薬としては、セラベプターゼ、塩化リゾチーム、トルフェナム酸、メフェナム酸、ジクロフェナクナトリウム、フルフェナム酸、サリチルアミド、アミノピリン、ケトプロフェン、インドメタシン、ブコローム、ペンタゾシンなどが挙げられる。

【0009】向精神薬としては、たとえば、クロルプロマジン、レセルピンなどが挙げられる。抗不安薬としては、たとえば、クロルジアゼポキシド、ジアゼパムなどが挙げられる。抗うつ薬としては、たとえば、イミプラミン、塩酸マプロチリン、ジアゼパムなどが挙げられる。催眠鎮静薬としては、たとえば、エスタゾラム、ニ

トラゼバム、フェノバルビタールナトリウムなどが挙げられる。鎮痙薬としては、たとえば、塩酸ババベリンなどが挙げられる。

【0010】胃腸薬には、たとえば、ジアスターゼ、含糖ペプシン、ロートエキス、リバーゼAP、ケイヒ油などの健胃消化剤、耐性乳酸菌、ビフィズス菌などの整腸剤が挙げられる。制酸剤としては、たとえば、炭酸マグネシウム、炭酸水素ナトリウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、合成ヒドロタルサイト、沈降炭酸カルシウム、酸化マグネシウムなどが挙げられる。

【0011】鎮咳去痰剤としては、たとえば、塩酸クロベラスチン、臭化水素酸デキストロメトर्फアン、テオフィリン、グアヤコールスルホン酸カリウム、グアイフェネシンなどが挙げられる。歯科口腔用薬としては、たとえば、オキシテトラサイクリン、トリアムシノロンアセトニド、塩酸クロルヘキシジン、リドカインなどが挙げられる。

【0012】抗ヒスタミン剤としては、たとえば、塩酸ジフェンヒドラミン、プロメタジン、塩酸イソチベンジル、d1-マレイン酸クロルフェニラミンなどが挙げられる。強心剤としては、たとえば、塩酸エチレフリンなどが挙げられる。不整脈用剤としては、たとえば、塩酸プロカインアミド、塩酸プロプラノロール、ビンドロールなどが挙げられる。利尿剤としては、たとえば、イソソルビド、フロセミドなどが挙げられる。血圧降下剤としては、たとえば、塩酸デラブリル、カプトブリル、塩酸ヒドララジン、塩酸ラベタロール、メチルドパなどが挙げられる。

【0013】血管収縮剤としては、たとえば、塩酸フェニレフリンなどが挙げられる。冠血管拡張剤としては、たとえば、塩酸ベラパミルなどが挙げられる。末梢血管拡張剤としては、たとえば、シンナリジンなどが挙げられる。利胆剤としては、たとえば、デヒドロコール酸、トレピブトンなどが挙げられる。

【0014】抗生物質としては、たとえば、セファレキシン、アモキシシリン、塩酸ピブメシリナム、塩酸セフォチアムなどのセフェム系、ベネム系およびカルバベネム系抗生物質などが挙げられる。化学療養剤としては、たとえば、スルファメチゾールなどが挙げられる。糖尿病用剤としては、たとえば、トルブタミド、ボグリボーズなどが挙げられる。骨粗しょう症用剤としては、たとえば、イブリフラボンなどが挙げられる。骨格筋弛緩薬としては、メトカルバモールなどが挙げられる。

【0015】また、賦形剤としては、錠剤作製のために通常用いられ得る賦形剤であればよく、たとえば、白糖、乳糖、ブドウ糖、マンニトール、キシリトール、エリスリトール、ソルビトール、還元麦芽糖水飴などの糖類、デンプン、デキストリン、結晶セルロース、炭酸カルシウム、およびリン酸カルシウムなどが挙げられる。上述した賦形剤の中では、舌触りがよく、甘みを有する

などの観点から、白糖が好ましい。

【0016】また、本発明において用いられる賦形剤の重量は特に限定されないが、打錠性の観点から、作製される錠剤中、約40重量%以上約70重量%以下が好ましく、約50重量%以上約60重量%以下がより好ましい。また、錠剤の大きさとしては、特に限定されないが、たとえば、錠剤の形態が円形に打錠されたチュアブル錠剤の場合、錠剤の直径が10mm～25mm、錠厚が、6.4mm～6.6mmであることが好ましい。

10 【0017】すなわち、錠剤の直径が小さすぎると、口内で溶かそうとしたときに、誤って飲み込んで、喉に詰まってしまう恐れがあるなどの弊害があり、錠剤の直径が大きすぎると、錠剤に割れ欠けが生じやすくなってしまったり、錠剤の硬度が高まってしまったりするなどの弊害がある。また、錠厚が小さすぎると錠剤に割れ欠けが生じやすくなってしまいうなどの問題があり、錠厚が大きすぎると噛み砕きにくいという問題がある。また、本発明における硬度とは、Schleuniger 硬度計で測定される硬度をいう。すなわち、硬度の値は、構造敏感性（錠剤の内部構造中の最も弱い箇所が測定値を決定する性質）に基づくため、一般に測定データがばらつきやすい傾向がある。そこで、比較的精度の良いSchleuniger 硬度計で測定を行うこととした。

【0018】また、本発明の請求項2にかかる錠剤は、請求項1に記載した錠剤の構成に加えて、薬効成分として、アスコルビン酸、アスコルビン酸塩、カルシウム、整腸作用を有する生菌の少なくとも何れか1種を含有している構成とした。上記構成において、アスコルビン酸塩としては、たとえば、アスコルビン酸ナトリウム、アスコルビン酸カルシウムなどが挙げられるが、アスコルビン酸カルシウムとを使用することが好ましい。

30 【0019】すなわち、アスコルビン酸カルシウムは、アスコルビン酸のナトリウム塩と比較して吸湿によって変色することが少ない。従って、製造された錠剤を長期間放置した場合でも、その表面および内部の変色が生じにくい。これにより、服用者に対して変色による悪印象を与えることがなく、コンプライアンスを高めることができる。

40 【0020】また、カルシウムとしては、たとえば、沈降炭酸カルシウム、グルコン酸カルシウム、乳酸カルシウム、リン酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、無水リン酸水素カルシウムなどが挙げられるが、沈降炭酸カルシウムを用いるようにすることが好ましい。

【0021】さらに、整腸作用を有する生菌としては、たとえば、フェーカリス菌、アシドフィルス菌などの乳酸菌、ビフィズス菌、酪酸菌、納豆菌などが挙げられる。

50 【0022】また、本発明の請求項3にかかる錠剤の製造方法は、薬効成分、および賦形剤を含有する混合物を、製造された錠剤の硬度が5Kg以上10Kg以下の

範囲内となる打錠圧で打錠する工程を包含していることを特徴とする構成とした。上記構成において、薬効成分、および賦形剤を含有する混合物を得るとき、薬効成分に悪影響を与えない着色剤などを添加してもよい。このような着色剤としては、例えば、リボフラビン（ビタミンB₂）、食用色素、酪酸リボフラビン、カラメル、三二酸化鉄、銅クロロフィリンナトリウム、β-カロテンなどが挙げられる。着色剤の量は、作製される錠剤中、約0.01重量%以上約0.1重量%以下が好ましい。また、錠剤を打錠する打錠機としては、ロータリー打錠機および単発打錠機のいずれを用いても構わないが、量産性の観点からロータリー打錠機を用いることが好ましい。

【0023】また、打錠機における杵の大きさについては、杵が円形（すなわち、得られる錠剤が円形）である場合には直径約1cm以上約2.5cm以下が好ましく、直径約1.25cm以上約2cm以下がより好ましい。杵が四角形（すなわち得られる錠剤が四角形）である場合には、約0.5cm四方以上約1.5cm四方の大きさが好ましい。なお、直径約1.5cmの円形の杵が備えられた打錠機を用いる場合に得られる錠剤の厚みは一般に約6.4mm以上約6.6mm以下の範囲に調整される。

【0024】また、本発明の請求項4にかかる錠剤の製造方法は、請求項3に記載した構成に加えて、アスコルビン酸、およびアスコルビン酸カルシウムを含む薬効成分と、賦形剤とを含有する混合物を湿潤させて練合、造粒することにより顆粒組成物を作製する工程と、前記顆粒組成物を700Kg/cm²以上1100Kg/cm²以下の打錠圧で打錠する工程とを包含している構成とした。

【0025】上記構成において、薬効成分と賦形剤とを含有する混合物を湿潤させる湿潤剤としては、特に限定されないが、アスコルビン酸の水による悪影響を出来るかぎり防止するため、請求項5に示したように、アルコールやエーテルなどの液状有機化合物を用いることが好ましい。

【0026】また、液状有機化合物としては、人体に与える悪影響が比較的小さいという観点から、常温で液体であるアルコール類を用いるのが好ましく、アルコール類の中でもエタノールがより好ましい。また、不純物として存在する水が非常に少ないという観点から、エタノールの中でも無水エタノールを用いることが好ましい。さらに、造粒後は乾燥して液状有機化合物を除去することが好ましい。

【0027】また、液状有機化合物を用いる量としては、アスコルビン酸などの混合物を湿潤できるに足る量であればよく、上記混合物1000重量部に対して約100重量部以上約250重量部以下であることが好ましい。すなわち、約100重量部未満では、混合物を充分

に湿潤できず、練合、造粒が不可能になる場合がある。一方、約250重量部を超える場合には、液状有機化合物が多すぎて練合、造粒が難しくなるだけでなく、後に顆粒を乾燥する場合には、その乾燥時間が長くなる場合がある。

【0028】また、上述した顆粒組成物に、矯味剤や、滑沢剤、香料などの添加物を添加しても構わない。上記矯味剤としては、サッカリンナトリウム、アスパルテーム、グリチルリチン酸二カリウム、ステビア、ソーマチンなどの甘味料、およびクエン酸、酒石酸、リンゴ酸などの酸味料などが挙げられる。また、滑沢剤としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ショ糖脂肪酸エステル、およびタルクなどが挙げられる。また、香料としては、一般的に使用されている天然香料や合成香料などが挙げられる。

【0029】なお、上述した矯味剤、滑沢剤、香料などの添加剤についても、予め篩にかけ、約250μm以下の粒径としてから添加することが好ましい。これらの添加剤の量は、作製される錠剤中、それぞれ約0.5重量%以上約2重量%以下が好ましい。特に滑沢剤を添加する場合には、添加剤が顆粒組成物に十分分散するように、滑沢剤などの添加剤を添加した後、顆粒組成物を充分に混合することが好ましい。

【0030】また、遊離形態のアスコルビン酸およびアスコルビン酸カルシウムの合計重量は特に限定されないが、製造される錠剤中、約30重量%以上約60重量%以下が好ましく、約40重量%以上約50重量%以下がより好ましい。すなわち、約30重量%未満であると賦形剤などの量が増し、錠剤が不必要に大きくなるだけでなく、コストが高くなる場合がある。一方、約60重量%を越えると、本発明においてアスコルビン酸類の量が大きくなりすぎ、適切な打錠ができなくなる場合がある。

【0031】また、遊離形態のアスコルビン酸とアスコルビン酸カルシウムとの重量比は、約3:1～約3:2であることが好ましい。すなわち、遊離形態のアスコルビン酸3重量部に対して2重量部より多いアスコルビン酸カルシウムを用いた場合には、アスコルビン酸カルシウムの苦みが強調される場合がある。一方、アスコルビン酸カルシウム1重量部に対して3重量部より多い遊離形態のアスコルビン酸を用いた場合には、アスコルビン酸の酸味が強調される場合がある。

【0032】また、打錠圧が上記構成に示した範囲外になると、すなわち、打錠圧が700Kg/cm²未満である場合は、打錠圧が弱すぎるため、作製された錠剤がすぐに崩壊してしまう。一方、打錠圧が1100Kg/cm²を越える場合は、得られる錠剤が堅すぎて舌触りが悪く、この舌触りの悪さのためつい錠剤を咀嚼してしまうので、舌下上で錠剤の断片によるざらざら感が感じられ、ますます舌触りが悪くなる。

【0033】また、本発明の請求項6にかかる錠剤の製造方法は、請求項3に記載した構成に加えて、カルシウムを含む薬効成分と、賦形剤とを含有する混合物に、流動造粒機を用いて結合剤をスプレー塗布して造粒することにより顆粒組成物を作製する工程と、前記顆粒組成物を400Kg/cm²以上800Kg/cm²以下の打錠圧で打錠する工程とを包含している構成とした。

【0034】上記構成において、カルシウムは、炭酸カルシウムの形で含有させるのが好ましく、カルシウムの含有割合が多いこと、作製される錠剤の味に影響を与えないことなどを考慮すると、特に沈降炭酸カルシウムの形で含有させることが好ましい。

【0035】また、結合剤としては、特に限定されないが、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、メチルセルロース（MC）、カルボキシメチルセルロース（CMC）、ポリビニルピロリドン（PVP）、エチルセルロース（EC）、デンプン糊液、ゼラチン、およびアラビアゴムが挙げられる。この結合剤の量は、作製される錠剤中、約0.5重量%以上約2重量%以下が好ましい。

【0036】また、本発明の請求項7にかかる錠剤の製造方法は、請求項3に記載した構成に加えて、整腸作用を有する生菌を含む薬効成分と、賦形剤とを含有する混合物に、矯味剤、滑沢剤、香料を混合させて顆粒組成物を作製する工程と、前記顆粒組成物を1000Kg/cm²以上1500Kg/cm²以下の打錠圧で打錠する工程とを包含している構成とした。上記構成において、整腸作用を有する生菌であれば、これら生菌の種類は特に限定されない。

【0037】

【発明の実施の形態】以下、本発明の実施の形態を、その製造方法を中心にして詳細に説明する。まず、第一の実施の形態として、薬効成分としてアスコルビン酸、およびアスコルビン酸カルシウムを用いた錠剤の製造について説明する。まず、アスコルビン酸およびアスコルビン酸カルシウムと、賦形剤とをそれぞれ計量した後、混合する。

【0038】なお、このとき、後の練合の際に混合物をなるべく均一に練合させるために、計量前にはこれらの各配合成分をそれぞれ所定のメッシュの篩（好ましくは60メッシュ程度、通過する粒径は250μm）にかけることにより粒径をある程度一定に（約75μm以上約250μm以下）そろえてから混合するようにする。また、このとき、リボフラビン、食用色素、酪酸リボフラビン、カラメル、三酸化鉄、銅クロロフィリンナトリウム、β-カロチンなどの着色剤を作製される錠剤に対して、約0.01重量%以上約0.1重量%以下の範囲で添加して、見た目が綺麗になるようにする。

【0039】このようにして作製された混合物にアルコール類を混合物100重量部に対して約10重量部から

約25重量部の割合で加えて湿潤させ、数分間練合して顆粒状に造粒する。また、上記混合物の造粒とは別に所定のメッシュの篩（好ましくは60メッシュ程度、通過する粒径は250μm）にかけることにより粒径をある程度一定に（約75μm以上約250μm以下）そろえた矯味剤、滑沢剤、香料などの添加物を含んだ混合物を用意する。

【0040】アスコルビン酸およびアスコルビン酸カルシウムと、賦形剤とを顆粒状に造粒した混合物を攪拌造粒機にかけてアスコルビン酸を含む顆粒組成物（以下、「アスコルビン酸顆粒組成物」とのみ記す。）を作製する。次いで、アスコルビン酸顆粒組成物に矯味剤、滑沢剤、香料などの添加物を加え混合する。

【0041】なお、上記作業において、液状有機化合物には、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、メチルセルロース（MC）、カルボキシメチルセルロース（CMC）、ポリビニルピロリドン（PVP）、エチルセルロース（EC）、デンプン糊液、ゼラチン、およびアラビアゴム結合剤などの結合剤を予め添加しておき、

打錠により錠剤を適切な形状にできるようにしておく。また、前記結合剤の量は、作製される錠剤中、約0.5重量%以上約2重量%以下となるようにする。

【0042】上記のように作製されたアスコルビン酸顆粒組成物は、次いで打錠に供される。本実施の形態においては、700Kg/cm²以上1100Kg/cm²以下、好ましくは800Kg/cm²以上1000Kg/cm²以下、より好ましくは850Kg/cm²以上900Kg/cm²以下の打錠圧でアスコルビン酸顆粒組成物を打錠する。本発明における研究においては、図1に示すように、得られる錠剤の硬度は打錠圧に比例することが見出されている。すなわち、700Kg/cm²以上1100Kg/cm²以下の打錠圧で打錠すればこれに対応して、得られる錠剤の硬度が5Kg以上10Kg以下になることが見出されている。なお、本明細書において用いられる用語「硬度」とは、Schleuniger 硬度計を用いて測定された硬度をいい、この錠剤を径方向あるいは長手方向から力を加えたときに錠剤が崩壊する瞬間の耐圧力を指す。

【0043】本実施の形態においては、このような打錠圧でアスコルビン酸顆粒組成物を打錠することにより、服用時に舌触りが非常によく、咀嚼して断片化した場合であっても舌触りがよい錠剤を得ることができる。すなわち、得られる錠剤の硬度を5Kg以上10Kg以下、好ましくは6Kg以上9Kg以下、より好ましくは7Kg以上8Kg以下とすることにより、上記のように舌触りが非常によいビタミンC補給錠剤を得ることができる。

【0044】打錠機の1杵あたりに供されるアスコルビン酸顆粒組成物の重量は、この組成物を上記の打錠圧で打錠することができる限り特に限定されないが、直径約

1 cm以上約2.5 cm以下の円形の杵を用いる場合には約500 mg以上約3000 mg以下が好ましく、約1000 mg以上約1500 mg以下がより好ましい。約500 mg未満では組成物の量が少なく、アスコルビン酸顆粒組成物を均一に打錠できない場合がある。一方、約3000 mgを越える場合には、錠剤の大きさがかなり大きくなり、実用的ではない。

【0045】上記のようにして本発明に係る錠剤が作製される。なお、打錠後は、得られた錠剤の表面に付着した粉を除去することが好ましい。また、このようにして得られる錠剤の形態としては、チュアブル錠の他に、舌下錠、およびトローチ剤も挙げられる。このような錠剤の形態は、上述したビタミンC補給錠剤に限らず、以下に説明するカルシウム錠剤や乳酸菌錠剤についても同様である。

【0046】次に、第二の実施の形態として、薬効成分としてカルシウムを用いた錠剤の製造について説明する。まず、沈降炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、アミノエチルスルホン酸と、賦形剤とをそれぞれ計量した後、ミキサーにかけて混合する。

【0047】なお、このとき、後に結合剤をスプレーして造粒する際に混合物をなるべく均一に造粒させるために、計量前にはこれらの各配合成分をそれぞれ所定のメッシュの篩（好ましくは60メッシュ程度、通過する粒径は250 μm）にかけることにより粒径をある程度一定に（約75 μm以上約250 μm以下）そろえてから混合するようにする。また、このとき、食用色素などの着色剤を作製される錠剤に対して、約0.01重量%以上約0.1重量%以下の範囲で添加して、見た目を綺麗にする。

【0048】その後、混合物は、流動造粒機にかけられ、結合剤を含む水溶液をスプレー塗布されながら、これら混合物同士が結合していき、所定の大きさをした顆粒が形成されるまで造粒される。ある程度の大きさの顆粒が形成されたら、この顆粒を所定のメッシュの篩（好ましくは20メッシュ程度、通過する粒径は710 μm）の篩を用いて整粒する。さらに、上述したようにして作製されたカルシウムを含有する顆粒組成物（以下、「カルシウム顆粒組成物」とのみ記す。）に、矯味剤、滑沢剤、香料などの添加剤を添加する。

【0049】上記のように作製されたカルシウム顆粒組成物は、次いで打錠に供される。本実施の形態においては、400 Kg/cm²以上800 Kg/cm²以下の打錠圧でカルシウム顆粒組成物を打錠する。本発明における研究においては、図2に示すように、得られる錠剤の硬度は打錠圧に比例することが見出されている。すなわち、400 Kg/cm²以上800 Kg/cm²以下の打錠圧で打錠すればこれに対応して、得られるカルシウム錠剤の硬度が5 Kg以上10 Kg以下になることが見出されている。

【0050】本実施の形態においては、このような打錠圧でカルシウム顆粒組成物を打錠することにより、服用時に舌触りが非常によく、咀嚼して断片化した場合であっても舌触りがよいカルシウム錠剤を得ることができる。すなわち、得られる錠剤の硬度を5 Kg以上10 Kg以下、好ましくは6 Kg以上9 Kg以下、より好ましくは7 Kg以上8 Kg以下とすることにより、上記のように舌触りが非常によいカルシウム補給錠剤を得ることができる。

10 【0051】次に、第三の実施の形態として、薬効成分として乳酸菌を用いた錠剤の製造について説明する。1種類あるいは2種類以上の乳酸菌（ビフィズス菌なども含む）、乳糖、賦形剤、および矯味剤、滑沢剤、香料などの添加剤を所定量計量し、その後、ミキサーにかけて混合して、乳酸菌を含有する顆粒組成物（以下、「乳酸菌顆粒組成物」とのみ記す。）を作製する。

【0052】上記のように作製された乳酸菌顆粒組成物は、次いで打錠に供される。本実施の形態においては、1000 Kg/cm²以上1500 Kg/cm²以下の打錠圧で乳酸菌顆粒組成物を打錠する。本発明における研究においては、図3に示すように、得られる錠剤の硬度は打錠圧に比例することが見出されている。すなわち、1000 Kg/cm²以上1500 Kg/cm²以下の打錠圧で打錠すればこれに対応して、得られる乳酸菌補給錠剤の硬度が5 Kg以上10 Kg以下になることが見出されている。

【0053】本実施の形態においては、このような打錠圧で乳酸菌顆粒組成物を打錠することにより、服用時に舌触りが非常によく、咀嚼して断片化した場合であっても舌触りがよい乳酸菌錠剤を得ることができる。すなわち、得られる錠剤の硬度を5 Kg以上10 Kg以下、好ましくは6 Kg以上9 Kg以下、より好ましくは7 Kg以上8 Kg以下とすることにより、上記のように舌触りが非常によい乳酸菌補給錠剤を得ることができる。

【0054】

【実施例】以下、本発明を以下の実施例と共にさらにより詳細に説明するが、以下の実施例は例示の目的のみに用いられ、限定の目的のために用いられてはならない。

（アスコルビン酸顆粒組成物の作製）予め60メッシュの篩にかけて粒径をそろえたアスコルビン酸1400 g、白糖2505.7 g、および着色剤としてのリボフラビン0.3 gを、アスコルビン酸カルシウム726 gと共にハイスピードミキサー（深江工業社製、型番FS-GS-25）に入れ、アジテーター回転数300 rpm、チョッパー回転数3000 rpmで5分間混合した。次いで、ヒドロキシプロピルセルロース48 gを含む無水エタノール650 gを加え、約3分間から約5分間練合して顆粒状に造粒した。得られた顆粒をフローコーター（フロイント産業社製、型番FLO-5A）を用いて約60℃で約15分間乾燥し、次いでスクリーン径1.2 mm φ

のパワーミル（昭和技研社製、型番PO-2）を用いて回転数4500rpmで整粒した。

【0055】これとは別に予め60メッシュの篩にかけて粒径をそろえたアスパルテーム48g（矯味剤）、ステアリン酸マグネシウム48g（滑沢剤）、およびレモンミクロン24g（香料）を含む混合物と、上記整粒済みの顆粒とをロッキングミキサー（愛知電気社製、型番RM-10）に入れて回転数60rpmで15分間混合し、アスコルビン酸顆粒組成物4800gを得た。

【0056】（実施例1）直径15mmの円形の杵を複数備えたロータリー打錠機（畑鉄工所社製、型番HT-AP-15SS-II）を用いて、1杵あたり1200mgのアスコルビン酸顆粒組成物を、1550Kgの打錠圧（圧力：877Kg/cm²）で打錠し、次いでルミナーにより除粉して約3500錠のビタミンC補給錠剤を得た。得られたビタミンC補給錠剤の1錠あたりの重量は約1200mgであった。また、得られた約3500錠のビタミンC補給錠剤から任意に20個の錠剤を選んでその厚みを測定し、さらにSchleuniger 硬度計にかけてその硬度を測定した。また、得られた約3500錠の錠剤を99人のパネラーに実際に服用してもらい、その舌触りについて調査した。さらに、得られた錠剤のいくつかを約40℃、湿度約75%の環境下に約3ヶ月間放置し、表*

*面および内部に変色が生じたかどうかを調査した。測定結果および調査結果を他の実施例および比較例の測定結果および調査結果と共に表1に示す。

【0057】（実施例2）打錠圧を1900Kg（圧力：1075Kg/cm²）としたこと以外は、実施例1と同様に錠剤を作製した。得られた錠剤の厚みおよび硬度を測定した。パネラーに舌触りを調査してもらった。

【0058】（実施例3）打錠圧を1300Kg（圧力：735Kg/cm²）としたこと以外は、実施例1と同様に錠剤を作製した。得られた錠剤の厚みおよび硬度を測定した。パネラーに舌触りを調査してもらった。

【0059】（比較例1）打錠圧を2250Kg（圧力：1273Kg/cm²）としたこと以外は、実施例1と同様に錠剤を作製した。得られた錠剤の厚みおよび硬度を測定し、パネラーに舌触りを調査してもらった。

（比較例2）打錠圧を1000Kg（圧力：566Kg/cm²）としたこと以外は、実施例1と同様に錠剤を作製しようとしたが、アスコルビン酸顆粒組成物は杵内部で十分に硬化せずすぐに崩れ落ち、錠剤を作製することはできなかった。

【0060】

【表1】

		実施例1	実施例2	実施例3	比較例1
打錠圧(Kg)		1550	1900	1300	2250
(Kg/cm ²)		877	1075	735	1273
厚み(mm)	平均 ^{*1}	6.50	6.39	6.59	6.31
	最大	6.52	6.41	6.60	6.32
	最小	6.50	6.38	6.59	6.30
硬度(kg)	平均 ^{*2}	7.5	9.7	5.9	11.7
	最大	8.3	10.4	6.3	12.6
	最小	7.1	8.7	5.6	10.2
舌触り(人)	よい	71	68	70	10
	わるい	28	31	29	81
変色	表面	なし	なし	なし	—
	内部	なし	なし	なし	—

*1：任意に選んだ10個の錠剤の厚みの平均値である。

*2：任意に選んだ20個の錠剤の硬度の平均値である。

—：調査せず

【0061】上記の表1から、700Kg/cm²以上1100Kg/cm²以下の打錠圧で打錠した場合には、得られたビタミンC補給錠剤の硬度が約5Kg以上約10Kg以下となり、このような錠剤の舌触りは大変よいことが理解される。また、本発明に係るビタミンC補給錠剤は、高温高湿の条件下でも変色が少なく、これにより服用の安心感、コンプライアンスの上昇などが期待できる。

【0062】（カルシウム顆粒組成物の作製）予め60メッシュの篩にかけて粒径をそろえた沈降炭酸カルシウ

ム2625g、炭酸マグネシウム355.2g、アミノエチルスルホン酸（タウリン）180g、D-ソルビトール1059.9gおよび着色剤としての黄色5号0.9gを、ハイスピードミキサー（深江工業社製、型番FS-GS-25）に入れ、アジテーター回転数300rpm、チョッパー回転数3000rpmで5分間混合した。次いで、流動造粒機（フローコーター（フロイント産業社製、型番FLO-5A））を用いて、ポリビニルピロリドン60gを含む水600g（ポリビニルピロリドンの10%水溶液）をスプレーしながら造粒を行い、その後、この

フローコーター（フロイント産業社製、型番FLO-5A）において、約60℃で約15分間の乾燥を行った。このようにして得られた顆粒を20メッシュの篩にかけて整粒した。

【0063】これとは別に予め60メッシュの篩にかけて粒径をそろえたアスパルテーム6g（矯味剤）、ステアリン酸マグネシウム18g（滑沢剤）、シーラロームビーチ（稲畑（株）社製）60g（香料）、および篩にかけない状態のドライD、-B、（理研ビタミン（株）社製、商品名：理研ドライD、）240gを含む混合物と、上記整粒済みの顆粒とをロッキングミキサー（愛知電気社製、型番RM-10）に入れて回転数60rpmで15分間混合し、カルシウム顆粒組成物4800gを得た。

【0064】（実施例4）直径15mmの円形の杵を複数備えたロータリー打錠機（畑鉄工所社製、型番HT-AP-15SS-II）を用いて、1杵あたり1200mgのカルシウム顆粒組成物を、750Kgの打錠圧（圧力：424Kg/cm²）で打錠し、次いでルミナーにより除粉して約3500錠のカルシウム補給錠剤を得た。得られたカルシウム補給錠剤の1錠あたりの重量は約1200mgであった。また、得られた約3500錠のカルシウム補給錠剤から任意に20個の錠剤を選んでその厚みを測定し、さらにSchleuniger 硬度計にかけてその硬度を測定した。また、得られた約3500錠の錠剤を99人のパネラーに実際に服用してもらい、その舌触りについて調査した。さらに、得られた錠剤のいくつかを約40℃、湿度約75%の環境下に約3ヶ月間放置し、表面および内部に変色が生じたかどうかを調査した。測定結果および調査結果を他の実施例および比較例の測定結果および調査結果と共に表2に示す。

【0065】（実施例5）打錠圧を1300Kg（圧力：735Kg/cm²）としたこと以外は、実施例4と同様に錠剤を作製した。得られた錠剤の厚みおよび硬度を測定した。パネラーに舌触りを調査してもらった。

【0066】（比較例3）打錠圧を1600Kg（圧力：905Kg/cm²）としたこと以外は、実施例4と同様に錠剤を作製した。得られた錠剤の厚みおよび硬度を測定した。パネラーに舌触りを調査してもらった。

（比較例4）打錠圧を600Kg（圧力：339Kg/cm²）としたこと以外は、実施例4と同様に錠剤を作製しようとしたが、カルシウム顆粒組成物は杵内部で十分に硬化せずすぐに崩れ落ち、錠剤を作製することはできなかった。

【0067】

【表2】

		実施例4	実施例5	比較例3
打錠圧(Kg) (Kg/cm ²)		750 424	1300 735	1600 905
厚み(mm)	平均 ^{*1}	7.65	6.59	6.29
	最大	7.70	6.64	6.30
	最小	7.60	6.48	6.29
硬度(kg)	平均 ^{*2}	5.5	9.7	12.9
	最大	6.3	10.4	13.6
	最小	5.1	8.7	12.6
舌触り (人)	よい	71	68	30
	わるい	28	31	69

*1：任意に選んだ10個の錠剤の厚みの平均値である。

*2：任意に選んだ20個の錠剤の硬度の平均値である。

【0068】上記の表2から、400Kg/cm²以上800Kg/cm²以下の打錠圧で打錠した場合には、得られたカルシウム補給錠剤の硬度が約5Kg以上約10Kg以下となり、このような錠剤の舌触りは大変よいことが理解される。

【0069】（乳酸菌顆粒組成物の作製）乳酸菌として、フェーカリス菌90g、アシドフィルス菌90g、ビフィズス菌90g、乳糖315g、食品素材516g、粉末還元麦芽糖水あめ1800g、アスパルテーム6g、ショ糖脂肪酸エステル90g、シーラロームレモンパウダー（香料）3gをロッキングミキサー（愛知電気社製、型番RM-10）に入れて回転数60rpmで15分間混合し、乳酸菌顆粒組成物3000gを得た。

【0070】（実施例6）直径15mmの円形の杵を複数備えたロータリー打錠機（畑鉄工所社製、型番HT-AP-15SS-II）を用いて、1杵あたり1200mgの乳酸菌顆粒組成物を、2350Kgの打錠圧（圧力：1330Kg/cm²）で打錠し、次いでルミナーにより除粉して約3500錠の乳酸菌補給錠剤を得た。得られた乳酸菌補給錠剤の1錠あたりの重量は約1200mgであった。また、得られた約3500錠の乳酸菌補給錠剤から任意に20個の錠剤を選んでその厚みを測定し、さらにSchleuniger 硬度計にかけてその硬度を測定した。また、得られた約3500錠の錠剤を99人のパネラーに実際に服用してもらい、その舌触りについて調査した。さらに、得られた錠剤のいくつかを約40℃、湿度約75%の環境下に約3ヶ月間放置し、表面および内部に変色が生じたかどうかを調査した。測定結果および調査結果を他の実施例および比較例の測定結果および調査結果と共に表3に示す。

【0071】（実施例7）打錠圧を2600Kg（圧力：1475Kg/cm²）としたこと以外は、実施例6と同様に錠剤を作製した。得られた錠剤の厚みおよび硬度を測定した。パネラーに舌触りを調査してもらった。

【0072】（比較例5）打錠圧を2800Kg（圧力：1589Kg/cm²）としたこと以外は、実施例6と同様に錠剤を作製した。得られた錠剤の厚みおよび硬度を測定した。パネラーに舌触りを調査してもらった。

（比較例6）打錠圧を1300Kg（圧力：736Kg/cm²）としたこと以外は、実施例6と同様に錠剤を作製しようとしたが、乳酸菌顆粒組成物は杵内部で十分に硬化せずすぐに崩れ落ち、錠剤を作製することはできなかった。

【0073】

【表3】

打錠圧(Kg) (Kg/cm ²)		実施例6	実施例7	比較例5
		2350	2600	2800
		1330	1475	1589
厚み(mm)	平均 ^{*1}	5.72	5.33	5.04
	最大	5.75	5.38	5.10
	最小	5.70	5.29	5.00
硬度(kg)	平均 ^{*2}	6.5	8.7	13.0
	最大	7.0	9.6	13.5
	最小	6.1	8.0	12.5
舌触り(人)	よい	71	68	33
	わるい	28	31	66

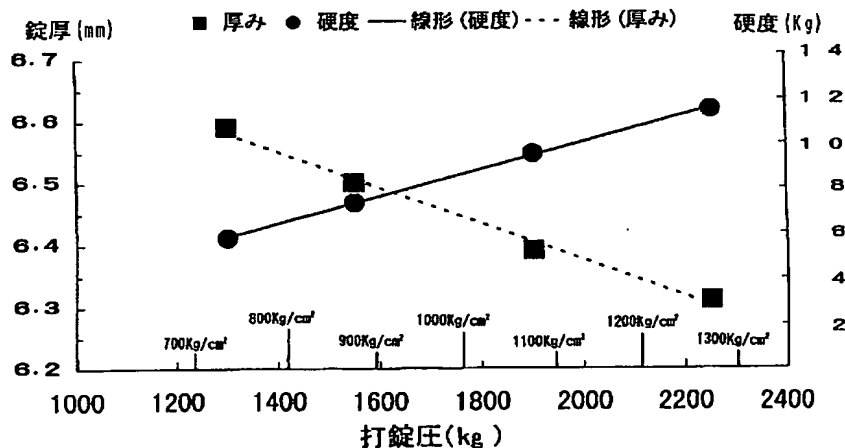
*1：任意に選んだ10個の錠剤の厚みの平均値である。

*2：任意に選んだ20個の錠剤の硬度の平均値である。

*

【図1】

打錠圧と錠厚、硬度の相関性 (ビタミンC補給錠剤)



*【0074】上記の表2から、1000Kg/cm²以上1500Kg/cm²以下の打錠圧で打錠した場合には、得られた乳酸菌補給錠剤の硬度が約5Kg以上約10Kg以下となり、このような錠剤の舌触りは大変よいことが理解される。

【0075】

【発明の効果】本発明により、従来品と比較して舌触りが大変良い錠剤が提供されるとともに、本発明にかかる錠剤の製造方法の打錠圧で打錠を行うと、出来上がった錠剤の硬度が舌触りが大変良い値である5Kgから10Kgの範囲内となる。

【図面の簡単な説明】

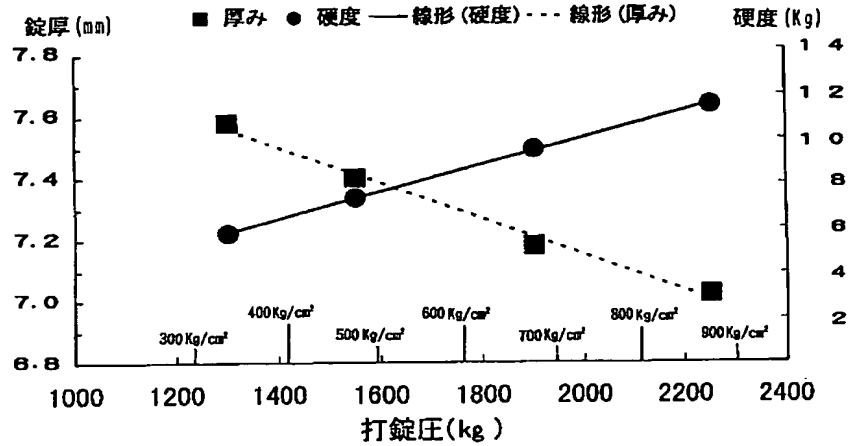
【図1】 本発明における研究にて明らかになったビタミンC補給錠剤の打錠圧、硬度、および錠剤の厚みの関係を示すグラフである。

【図2】 本発明における研究にて明らかになったカルシウム補給錠剤の打錠圧、硬度、および錠剤の厚みの関係を示すグラフである。

【図3】 本発明における研究にて明らかになった乳酸菌補給錠剤の打錠圧、硬度、および錠剤の厚みの関係を示すグラフである。

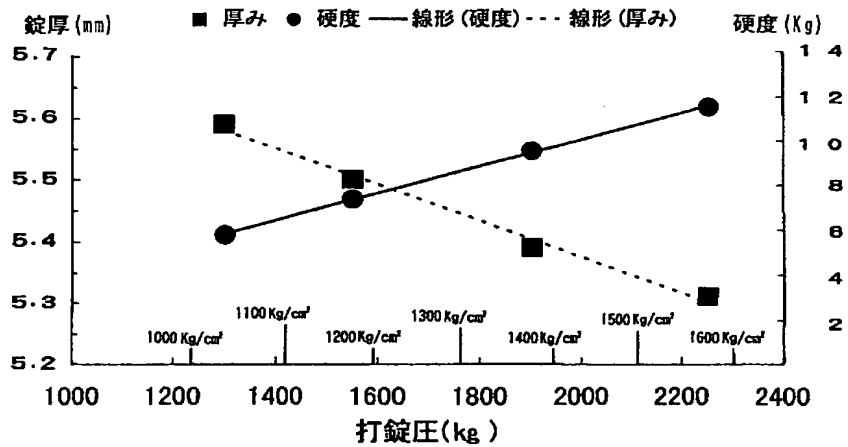
【図2】

打錠圧と錠厚、硬度の相関性 (カルシウム補給錠)



【図3】

打錠圧と錠厚、硬度の相関性 (乳酸菌補給錠)



フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁷

A 6 1 K 35/74

識別記号

F I

A 6 1 K 35/74

テーマコード (参考)

A

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.